



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**ANA CATARINA DA SILVA REGES PEREIRA**

**FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado em formato de artigo  
científico ao UniCEUB como requisito  
final para conclusão de Bacharelado em  
Biomedicina, sob orientação da professora  
Ms. Tânia Cristina Santos Andrade.

**BRASÍLIA**

**2020**

## Fisiopatologia e Diagnóstico da Doença Celíaca

Ana Catarina da Silva Reges Pereira<sup>1</sup>

Tânia Cristina Santos Andrade<sup>2</sup>

### Resumo

A doença celíaca é a intolerância à ingestão de glúten em indivíduos que são predispostos geneticamente. O objetivo deste estudo foi analisar e demonstrar como ocorre a fisiopatologia da doença, além de elucidar métodos de diagnóstico dessa patologia demonstrando a importância da correta rotulagem dos alimentos para que o tratamento seja profícuo. Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa elaborada no período de julho a dezembro de 2020. Ao ingerir alimentos contendo glúten ocorre um processo inflamatório principalmente na mucosa do intestino delgado levando a atrofia das vilosidades do intestino e, conseqüentemente, gerando uma má absorção de nutrientes pela mucosa intestinal. O diagnóstico da doença tem como base o exame clínico, marcadores sorológicos e a biópsia endoscópica. O único tratamento comprovado é a dieta isenta de glúten, com isso a rotulagem de alimentos é extremamente importante para garantir a saúde dos celíacos.

**Palavras-chave:** Doença celíaca, Doença celíaca tratamento, doença celíaca sinais e sintomas, doença celíaca diagnóstico, importância da rotulagem de alimentos em casos de doença celíaca.

### Pathophysiology and Diagnosis of Celiac Disease

#### Abstract

Celiac disease is intolerance to gluten intake in individuals who are genetically predisposed. The aim of this study was to analyze and demonstrate how the pathophysiology of the disease occurs, in addition to elucidating methods for diagnosing this pathology, demonstrating the importance of correct food labeling for the treatment to be beneficial. This study consists of a narrative bibliographic review elaborated from July to December 2020. When eating foods containing gluten an inflammatory process occurs mainly in the small intestine mucosa leading to atrophy of the villi of the intestine and, consequently, generating a malabsorption of nutrients through the intestinal mucosa. The diagnosis of the disease is based on clinical examination, serological markers and endoscopic biopsy. The only proven treatment is a gluten-free diet, so food labeling is extremely important to ensure the health of celiacs.

**Keywords:** celiac disease, celiac disease treatment, celiac disease signs and symptoms, celiac disease diagnosis, importance of food labeling in cases of celiac disease

---

<sup>1</sup>Graduanda de Biomedicina-UniCEUB, Brasília – DF, e-mail: ana.catarina@sempreceub.com

<sup>2</sup>Bióloga pela Universidade de Brasília; Mestre em Ciências Biológicas (Biologia Molecular) pela Universidade de Brasília; Professora horista do UniCEUB-Centro Universitário de Brasília, e-mail: tania.andrade@ceub.edu.br

## 1. INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é a intolerância à ingestão de glúten em indivíduos que são predispostos geneticamente. O glúten é uma proteína presente no trigo, cevada, centeio e aveia. Esses cereais são utilizados de forma ampla na produção de medicamentos, bebidas industrializadas, alimentos e cosméticos (PEREIRA; SILVA; ERRANTE, 2017). Sendo assim, ao ingerir alimentos contendo essa proteína ocorre um processo inflamatório, principalmente na mucosa do intestino delgado, levando a atrofia das vilosidades do intestino e, conseqüentemente, gerando uma má absorção de nutrientes pela mucosa intestinal. As proteínas do glúten são, de modo relativo, resistentes às enzimas digestivas, gerando derivados peptídeos que podem levar à resposta imunogênica em pacientes portadores da doença (SILVA; FURLANETTO, 2010).

A clássica descrição da DC foi feita por Samuel Gee, em 1888, que a denominou de "afecção celíaca", relatando a doença como uma indigestão crônica encontrada em indivíduos de todas as idades, principalmente em crianças entre 1 e 5 anos (AURICCHIO; TRONCONE, 1996). Somente durante o período da Segunda Guerra Mundial que houve a associação dos efeitos prejudiciais de certos tipos de cereais à doença celíaca. Um pediatra holandês chamado Dicke percebeu que durante o período de racionamento de trigo, que precisou acontecer em virtude da guerra, a incidência da doença havia diminuído de forma significativa. Quando a situação da guerra amenizou e os aviões trouxeram pão para a Holanda, de forma rápida as crianças com doença celíaca voltaram a apresentar os sintomas. Esse fato confirmou a relevância do trigo na fisiopatologia da doença (BERGE-HENEGOUWEN; MULDER, 1993).

Até recentemente o diagnóstico da DC era realizado e confirmado em pacientes que apresentavam as manifestações clínicas típicas, desse modo o diagnóstico era realizado em casos de crianças com síndrome má absorptiva. Com o surgimento e o desenvolvimento de testes sorológicos de alta precisão houve a possibilidade de se ter uma maior atenção, por parte da equipe de saúde, para as manifestações atípicas da doença. Isso aumentou tanto a prevalência da doença como também foi possível aumentar o diagnóstico em indivíduos adultos (MURCH, 2016). Atualmente o diagnóstico tem como base o exame clínico, marcadores sorológicos e a análise histopatológica da mucosa do intestino delgado (SHANNAHAN; LEFFLER, 2017).

A doença celíaca pode estar acompanhada de outras doenças como diabetes mellitus tipo I, síndrome de Down, deficiência seletiva de IgA, Tireoidite auto imune e dermatite herpetiforme (BIENVENU et al., 2014; FREEMAN, 2016; KHATIB et al., 2016). Sendo que

a dermatite herpetiforme ocorre em 10% a 20% dos pacientes e é considerada uma manifestação clínica patognomônica da DC (ALAEDINI; GREEN, 2005).

A Lei 10.674, de 16 de maio de 2003 obriga que todos os rótulos dos produtos alimentícios que são comercializados no Brasil informem sobre a presença do glúten. Implementar essa informação foi de extrema importância, pois assim é possível proteger a saúde dos celíacos, além de garantir que sejam informados de forma padronizada permitindo que portadores da doença consiga deliberar sobre consumir ou não determinado alimento (BRASIL, 2003; CÂMARA et al., 2008).

Diante disso, o objetivo deste estudo é descrever a fisiopatologia da doença celíaca, elucidar métodos de diagnóstico dessa patologia e demonstrar a importância da correta rotulagem dos alimentos para que o tratamento seja profícuo.

## **2. METODOLOGIA**

Foi elaborada uma revisão narrativa e abrangente de estudos e pesquisas sobre as características da doença celíaca. Também foram esclarecidos os métodos utilizados para o diagnóstico bem como o tratamento da doença, seus sinais e sintomas e a importância de se rotular os alimentos corretamente, haja vista que a presença do glúten na alimentação influencia de forma ativa para as manifestações clínicas da patologia.

A revisão narrativa também é chamada de tradicional e possui uma temática mais ampla, com interferência da percepção subjetiva do autor. A seleção das referências, como artigos, é arbitrária (CORDEIRO et al., 2007).

Foram selecionados estudos que relataram a respeito das características da doença celíaca, a fisiopatologia da doença, seus sinais e sintomas, tratamento e diagnóstico. Também foram utilizados estudos em que o autor defende a importância da rotulagem correta dos alimentos, para que fosse possível esclarecer e apresentar os pontos de vista apresentados por eles.

As referências apresentadas pela literatura a respeito da doença celíaca foram coletadas a partir das bases de dados MEDLINE, SciELO, Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e livros. As palavras-chave utilizadas na busca foram: “celiac disease”; “celiac disease treatment”; “celiac disease signs and symptoms”, “celiac disease diagnosis” tanto no idioma inglês como com os termos em português.

Foram utilizados prioritariamente na execução do trabalho artigos dos últimos 10 anos (2010 até 2020). Porém, artigos mais antigos foram utilizados pois apresentaram relevância significativa na fundamentação teórica do trabalho.

### **3. DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1. Aspectos Históricos**

No início da humanidade o ser humano alimentava-se somente de carnes de animais provenientes da caça e de legumes e frutas que conseguia encontrar. Somente em tempos posteriores, no período neolítico, que o homem desenvolveu técnicas para o cultivo de grãos (como o trigo), sendo possível que a doença celíaca não existisse até o momento (AZIZ; BRANCHI; SANDERS, 2015).

Acredita-se que a DC começou a ser mencionada no século II d.C com o termo “koiliakos”, por Aretaeus da Capadócia. Foi descrita como indivíduos que sofriam do intestino, nesse caso, descrevendo sintomas como a diarreia e má absorção. A clássica descrição da DC foi feita por Samuel Gee, em 1888, tendo como denominação "afecção celíaca", relatando a doença como uma indigestão crônica encontrada em indivíduos de todas as idades, principalmente em crianças entre 1 e 5 anos (AURICCHIO; TRONCONE, 1996).

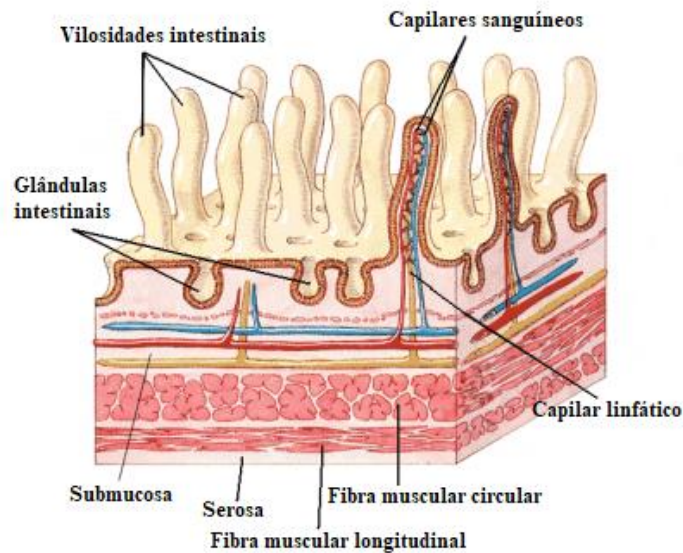
Somente durante o período da Segunda Guerra Mundial que houve a associação dos efeitos prejudiciais de certos tipos de cereais à doença celíaca. Um pediatra holandês chamado Dicke percebeu que durante o período de racionamento de trigo, que precisou acontecer em virtude da guerra, a incidência da doença havia diminuído de forma significativa. Quando a situação da guerra amenizou e os aviões trouxeram pão para a Holanda, de forma rápida as crianças com doença celíaca voltaram a apresentar os sintomas. Esse fato confirmou a relevância do trigo na fisiopatologia da doença (BERGE-HENEGOUWEN; MULDER, 1993). Apenas em 1952 um grupo de pesquisadores, na Inglaterra, constatou a importância do glúten na fisiopatogenia da DC, após ser identificado no centeio, trigo e cevada (TOMMASINI; NOT; VENTURA, 2001).

#### **3.2. Fisiopatologia**

O intestino humano possui um comprimento de aproximadamente 7 metros, sendo revestido internamente por vilosidades. Essas estruturas têm função de aumentar a área da superfície intestinal e, por conseguinte, favorecer a absorção de água e de nutrientes (Figura 1). As vilosidades intestinais fazem parte da mucosa, que possui vasos sanguíneos e linfáticos que recebem os produtos obtidos através do processo de digestão (THOMPSON et al., 2013).

Em indivíduos com DC o glúten ativa mecanismos inflamatórios e imunológicos que lesionam o epitélio intestinal acarretando em uma atrofia dessas vilosidades. O epitélio do intestino desses pacientes apresenta um aspecto liso, gerando assim uma diminuição da superfície de absorção de nutrientes e o surgimento da sintomatologia da doença (Figura 2) (FARRELL; KELLY, 2010).

**Figura 1:** vilosidades intestinais.



Fonte: POLLIPO, 2018.

**Figura 2:** Comparação entre intestino normal e intestino de um paciente celíaco.



A. Epitélio intestinal de um paciente com DC com atrofia das vilosidades.  
B. Epitélio intestinal normal apresentando inúmeras vilosidades.

Fonte: LIDUMS et al., 2011.

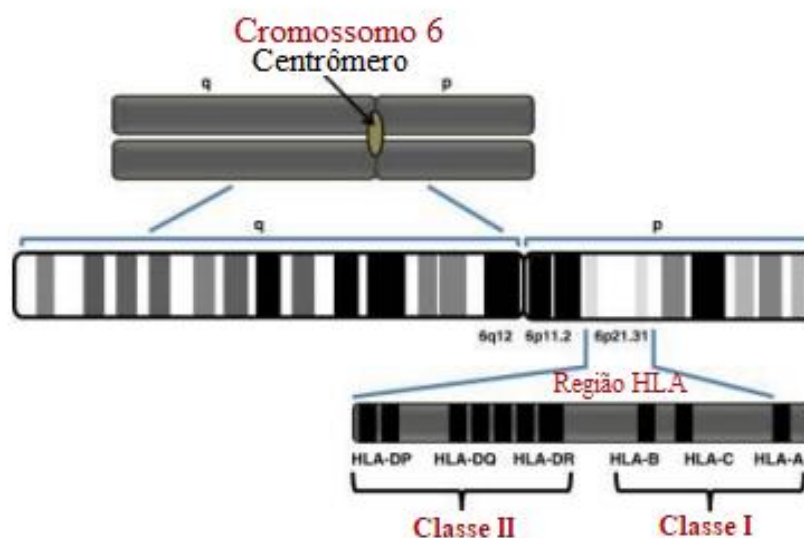
A doença celíaca é uma patologia de origem autoimune. É multifatorial, sendo assim, vários fatores influenciam na sua fisiopatologia; são eles: fatores genéticos, imunológicos e bioquímicos. Tendo como base para sua etiopatogenia um processo inflamatório causado pela resposta imune inapropriada das células T intestinais, quando entram em contato com os peptídeos de glúten (PEDRO et al., 2009).

### 3.2.1. Fatores genéticos

A doença celíaca está associada, bem como outras doenças auto imune, ao sistema do antígeno de Histocompatibilidade humana (HLA) especificamente aos genes codificadores DQ2 ou DQ8 (95% e 5%, respectivamente) presentes no braço curto do cromossomo 6, na posição 21 (6p21) (MESSIAS, 2006). O locus do HLA presente no cromossomo 6 apresentam genes pertencentes a diferentes classes. Os genes mais relevantes para o tema são os de classe II onde estão presentes os produtos dos genes do tipo HLA-D que se divide em DQ, DR e DP (Figura 3) (MCCARTY; SYED; BAYAT, 2010).

As células apresentadoras de antígenos (APC) possuem esses receptores HLA em sua membrana, essas células são: células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. Essas moléculas se ligam aos peptídeos antigênicos, nesse caso presentes no glúten, e os apresenta a células T (RODRIGUES, 2013).

**Figura 3:** Constituição do cromossomo 6.



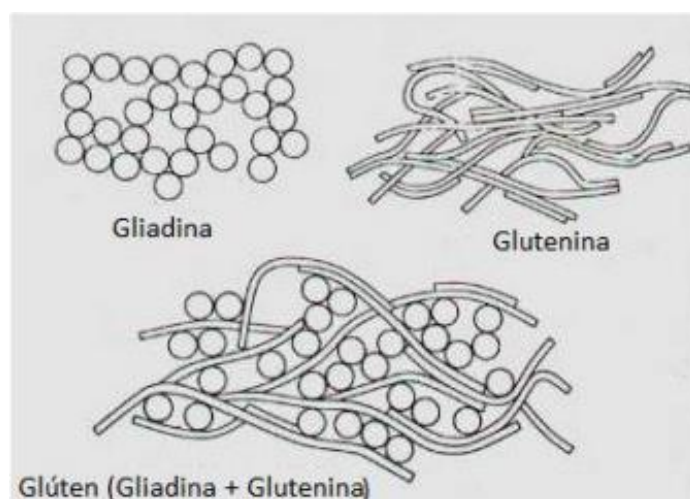
Fonte: MCCARTY; SYED; BAYAT, 2010.

A ativação das células T CD4<sup>+</sup> gera uma inflamação local e por consequência aumento da produção de citocinas (SZONDY et al., 2017). Com isso, ocorre também a liberação de células TCD8 que irão induzir a lesão epitelial através da interação dos seus receptores com os respectivos ligantes no enterócito, liberando granzimas e perforinas causando assim a morte celular das células intestinais e a atrofia das vilosidades (MERESSE; MALAMUT; CERF-BENSUSSAN, 2012).

### 3.2.2. Fatores bioquímicos

O glúten, como já foi relatado, é o principal desencadeador da doença. O glúten pode ser dividido em dois grupos, as gluteninas e as prolaminas (figura 4). As prolaminas constituem 50% da quantidade total do glúten e se diferenciam de acordo com o cereal, sendo a gliadina no trigo, avenina na aveia, hordeína na cevada e secalina no centeio (BALAKIREVA; ZAMYATNIN, 2016). A gliadina desempenha um papel fundamental na fisiopatogênese da doença, sendo o principal agente tóxico, é possível separá-la em quatro frações: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ) e ômega ( $\omega$ ) (MURCH, 2016).

**Figura 4:** Composição do glúten.



Fonte: QUAGLIA; NEVADO, 1991.

No trato gastrointestinal, o glúten é resistente à proteólise, sendo digerido de forma incompleta pela tripsina, pepsina, elastase e quimi tripsina dando origem a gliadina: este processo incompleto dá origem a partes mais reduzidas, os oligopeptídeos, que podem ser chamados como peptídeos de gliadina (PEDRO et al., 2009; SHAN et al., 2002). Estes peptídeos são ricos em prolinas e glutaminas, são os responsáveis pela ativação das células T, pois essas células fazem o reconhecimento deles. A porção responsável por essa ativação é a  $\alpha$ -gliadina (ANDERSON et al., 2000).

A transglutaminase tecidual (TTG ou TG2) é uma enzima intracelular secretada por vários tipos de células: leucócitos, células de mucosas, de músculo liso, células endoteliais de vasos sanguíneos, fibroblastos e células do epitélio intestinal. Essa enzima desempenha uma função importante na formação e na estabilidade da matriz extracelular. Apresenta elevada afinidade pelos peptídeos de gliadina sendo responsável pela sua desaminação, convertendo a glutamina em ácido glutâmico. Estes peptídeos ficam mais imunogênicos após essa desaminação (DIETERICH et al., 1998; PEDRO et al., 2009).



### 3.2.3. Fatores imunológicos

As células B do intestino migram para a mucosa intestinal se diferenciando em plasmócitos, produzem IgA que é liberada, como IgA secretora, no lúmen intestinal. Na DC os enterócitos expressam o receptor CD71 na sua superfície e, na presença de peptídeos derivados do glúten, são formados complexos glúten+IgA secretora que podem se ligar a esses receptores. Como ocorre o transporte dos peptídeos de glúten intactos para a mucosa, onde ocorre a desaminação do glúten pela TG2. As células apresentadoras de antígeno (APC), por meio das moléculas HLA DQ2 ou HLA DQ8, apresentam os epítomos produzidos aos linfócitos T CD4. Os enterócitos e as células dendríticas da mucosa intestinal produzem interleucina 15 (IL-15), favorecendo a produção, no enterócito, de MHCI e de interferon  $\gamma$  que vão atuar na ativação de linfócitos intraepiteliais intestinais (LEI) T CD8+ citotóxicos com receptores de células NK. As células T CD4 glúten específicas podem participar na ativação de LEIs via ligação cruzada ou via produção IL-21 que tem efeito sinérgico com IL-15 para ativação de células T CD8+ citotóxicas. Os LEIs T CD8+ induzem a lesão epitelial através da interação dos seus receptores NK com seus respectivos ligantes no enterócito, liberando também granzimas e perforinas, causando assim a morte celular dos enterócitos (Figura 5) (MERESSE; MALAMUT; CERF-BENSUSSAN, 2012).

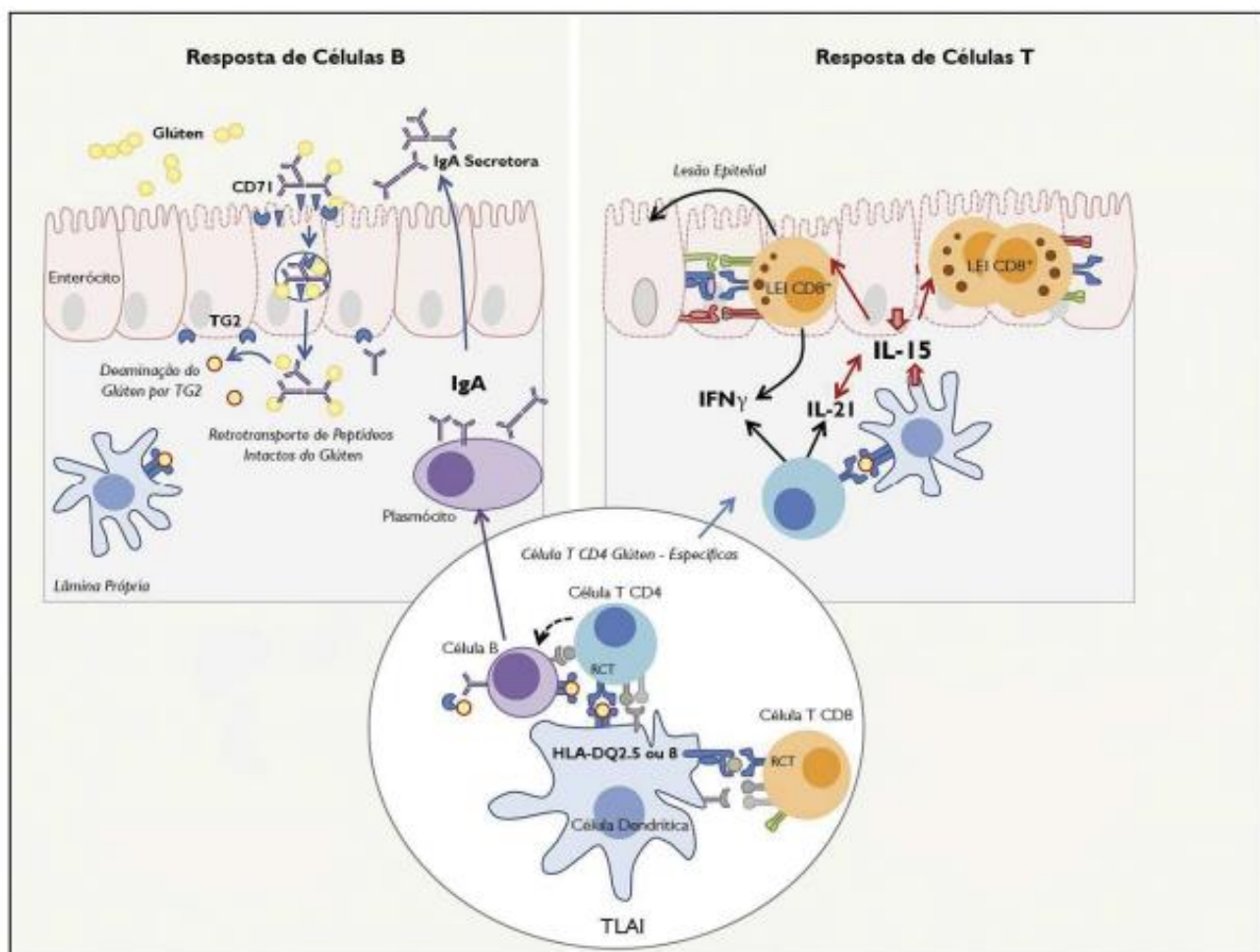
A ativação das células T CD4+ gera uma inflamação local e por consequência aumento da produção de citocinas, principalmente Interferon  $\gamma$ . A ativação do sistema imune, incluindo a da interleucina 5 (IL-5), também atua para o aparecimento de sinais inflamatórios (SZONDY et al., 2017). Essa interleucina estimula a produção de mediadores inflamatórios como ácido retinóico e interleucina 12 (IL-12), que acarreta a redução da tolerância oral ao glúten (SILVESTER; LEFFLER, 2015). Ademais, as citocinas que são produzidas por linfócitos T CD4 estimulam a ativação de linfócitos B e por conseguinte, a produção de anticorpos contra elementos constitutivos do tecido muscular e conjuntivo e contra a gliadina, como os anticorpos antitransglutaminase tecidual e anti-endomísio (GUJRAL; FREEMAN; THOMSON, 2012).

Após o início da cascata inflamatória ocorre a liberação de metaloproteinases e outros mediadores de dano tecidual. Essa liberação leva ao agravamento da lesão nos tecidos o que contribui para gerar ou até mesmo acentuar o quadro clínico característico da doença (LEBWOHL; LUDVIGSSON; GREEN, 2015).

Diversos componentes do sistema imunológico contribuem para o desenvolvimento da DC, dentre eles há a produção de anticorpos específicos contra transglutaminase tecidual (TTG ou TG2). Esses anticorpos, mesmo ligados nos tecidos, são ativos e contribuem para a evolução da doença, e consequentemente para o aparecimento do quadro clínico. Os anticorpos

transglutaminase tecidual são produzidos em quase todos os portadores de doença celíaca. Quando não são detectados no soro (cerca de 10% dos pacientes) esses anticorpos são encontrados depositados e ligados ao tecido (SZONDY et al., 2017).

**Figura 5:** resposta imune, de células B e T, ao glúten.



Fonte: MERESSE; MALAMUT; CERF-BENSUSSAN, 2012.

### 3.3. Manifestações clínicas

A DC possui uma ampla possibilidade de manifestações clínicas, o que gera dificuldade no diagnóstico da doença. Os aspectos clínicos podem ser tanto relacionados ao intestino como sistêmicos (RUBIO-TAPIA; MURRAY, 2010). A DC se apresenta em diferentes formas clínicas: Forma clássica/típica, não clássica/atípica e assintomática/silenciosa (HUSBY et al., 2012).

A forma clássica da doença se apresenta geralmente por volta dos seis meses de idade após a introdução de cereais, contendo glúten, na alimentação. Durante o período da amamentação a criança apresenta o crescimento normal, porém após a introdução do glúten ocorre a perda da massa muscular com hipotonia (DAMEN et al., 1994). Além disso, a forma clássica da doença

tem como características a diarreia crônica, o déficit do crescimento, anemia, vômitos, dor, distensão abdominal, palidez e a diminuição da gordura subcutânea. Nota-se também que as fezes se apresentam pálidas, aquosas, com grande volume e, pela má absorção de gordura, com característica fétida. Além disso pode haver desidratação e desequilíbrio eletrolítico (FASANO; CATASSI, 2001).

Ocorre também o comprometimento do estado nutricional e múltiplas carências vitamínicas. Como um déficit de cálcio (hipocalcemia), além da deficiência de vitamina K que, em casos mais graves, pode ter como consequência hemorragias cutâneas (BARBIERI, 1999).

Essa forma clínica, se não diagnosticada e tratada, pode ter como consequência uma evolução grave, conhecida como crise celíaca. Essa complicação é caracterizada pela presença da diarreia com desidratação hipotônica grave, desnutrição grave, distensão abdominal e hemorragia (GREEN; KRISHNAREDDY; LEBWOHL, 2015).

A forma não clássica da doença apresenta um quadro monossintomático ou oligossintomático. Há a predominância de sintomas não-gastrointestinais, como a anemia, baixa estatura, osteoporose, artrite, constipação intestinal, hipoplasia do esmalte dentário, perda de peso sem causa aparente, irregularidade do ciclo menstrual e infertilidade. A maioria dos pacientes irão apresentar sorologia positiva e atrofia das vilosidades intestinais (SDEPANIAN; MORAIS; NETO, 2001; RODRIGUES, 2013).

A forma assintomática é definida por alterações histológicas na mucosa do intestino delgado (atrofia das vilosidades) e sorológicas, mas, sem manifestações clínicas. Essa forma é detectada principalmente nos parentes de primeiro grau de pacientes celíacos. Mesmo não apresentando sintomas característicos, se não for tratada, complicações podem surgir, dentre elas estão: anemia, esterilidade, câncer do trato intestinal e osteoporose (BRASIL, 2015).

Segundo os critérios diagnósticos estipulados pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição (ESPGAN), a Doença Celíaca é determinada pela má absorção intestinal, mucosa do jejuno com vilosidades achatadas, hiperplasia de criptas e infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos na submucosa intestinal. Se os pacientes se sujeitarem a uma dieta sem glúten ocorre a remissão clínica e histológica e se voltarem a consumir a proteína haverá a recorrência clínica e histológica da doença (HUSBY et al., 2012).

### ***3.3.1. Doenças sistêmicas associadas a DC***

Como já relatado algumas doenças podem estar relacionadas a doença celíaca. Comumente a DC está associada a outras patologias autoimunes, tireoidismo, diabetes mellitus tipo I, hepatites e a dermatite herpetiforme (DH) (SCHUPPAN; JUNKER; BARISANI, 2009). Além

disso, outras doenças causadas pela carência nutricional (não absorção correta de nutrientes pelas vilosidades estarem atrofiadas) podem ocorrer, como a anemia, sintomas neurológicos, osteopenia, problemas ginecológicos e de infertilidade, dermatite herpetiforme, entre outros (Quadro 1) (FARRELL; KELLY, 2010).

A relação da DC com o diabetes melitos tipo I é descrita desde 1954. Pelo fato de ambas estarem relacionadas à presença do antígeno de histocompatibilidade humana (HLA) -DQ, codificada pelos genes DQ2 e DQ8 do cromossomo 6, acredita-se que há uma causa genética para a ocorrência simultânea (VOLTA; TOVOLI; CAIO, 2011; WHITACKER et al, 2008).

A dermatite herpetiforme é uma patologia crônica definida pela presença de lesões urticariformes e bolhas. É comum em portadores do HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Biópsias do intestino de pacientes com dermatite herpetiforme mostraram, histologicamente, aspectos semelhantes aos que são encontrados em pacientes com Doença Celíaca (HERVONEN et al., 2016).

**Quadro 1:** Manifestações sistêmicas associadas à DC e as suas principais causas.

	Manifestação	Causas Prováveis
Cutâneas	DH	Desconhecida
	Hiperqueratinose folicular e dermatite	Má absorção de Vitamina A e Vitaminas do complexo B
Endocrinológico	Amenorreia, infertilidade e impotência	Má nutrição e disfunção hipotalâmica
	Hiperparatireoidismo secundário	Má absorção de cálcio e/ou vitamina D que causam hipocalcemia
Hematológico	Anemia	Redução da absorção de ferro, ácido fólico e/ou B12
	Hemorragia	Redução da síntese de fatores de coagulação
Hepática	Parâmetros hepáticos elevados	Desconhecido
Muscular	Atrofia	Má nutrição devido à má absorção
	Fraqueza	Atrofia muscular generalizada e hipocalcemia
Esquelético	Osteopenia	Má absorção de cálcio e de vitamina D
Dentes	Hipoplasia do esmalte dentário	Carências nutricionais

Fonte: FARRELL; KELLY, 2010.

### **3.4. Diagnóstico**

Outrora o diagnóstico da DC era realizado e confirmado naqueles pacientes que apresentavam manifestações clínicas clássicas, como já relatado, em crianças com síndrome má absorptiva. Porém, a taxa de prevalência e o diagnóstico em pacientes fora da faixa infantil tem aumentado, principalmente pelo desenvolvimento de testes sorológicos de alta precisão, uma atenção mais ampla por parte dos médicos para manifestações atípicas e o atraso na introdução do trigo na alimentação infantil (MURCH, 2016). O diagnóstico da doença tem como base o exame clínico, marcadores sorológicos e a biópsia em que é feita a análise histopatológica da mucosa do intestino delgado (SHANNAHAN; LEFFLER, 2017).

Segundo a Associação Americana de Gastroenterologia o rastreio da DC deve ser realizado em pacientes que apresentam os sintomas e possuam o risco de desenvolver a doença (ROSTOM; MURRAY; KAGNOFF, 2006). A população de risco abrange familiares de 1º e 2º grau de pacientes celíacos; indivíduos com anemia ferropriva inexplicável; indivíduos com carências nutricionais inexplicáveis como a de ácido fólico, ferro e vitamina B12; indivíduos com quadros de osteoporose em idades precoces; pessoas que apresentam dores abdominais de forma frequente; pacientes que apresentam infertilidade; pacientes diabéticos (tipo I); indivíduos portadores de outras doenças autoimunes, pacientes com Síndrome do intestino irritável, Síndrome de Down e Síndrome de Turner (BAI et al., 2013).

#### **3.4.1. Tipagem HLA**

Como já relatado o alelo HLA DQ2 é identificado em cerca 95% dos pacientes celíacos e o HLA DQ8 em 5 % deles. Portanto a ausência desses alelos pode constatar a ausência da doença em pacientes que, por algum motivo, estão se abstendo da ingestão do glúten ou para os indivíduos que o diagnóstico ainda não está definido (SILVA; FURLANETTO, 2010).

A tipagem HLA é utilizada principalmente na investigação de familiares de pacientes celíacos. É constatado que esse exame exclui cerca de 1/3 de pacientes de 1º grau, além disso, é um exame de acompanhamento que reforça o resultado da histopatologia (ROSTOM; MURRAY; KAGNOFF, 2006).

#### **3.4.2. Sorologia**

Testes sorológicos principalmente aqueles que possuem elevada especificidade e sensibilidade possibilitaram, cada vez mais, o diagnóstico de formas atípicas ou assintomáticas da DC. Além disso, esses testes possibilitaram monitorizar o tratamento dos pacientes (PEREIRA; SILVA; ERRANTE, 2017). A pesquisa de anticorpos por imunoenaios enzimáticos é a metodologia utilizada. Os marcadores anti-endomíso (anti-EMA) e os anti-

transglutaminase tecidual (anti-TTG) são os testes considerados mais sensíveis e específicos para o diagnóstico da DC (VOLTA; VILLANACCI, 2011).

Os anticorpos anti-TTG IgA mostraram uma ótima relação sensibilidade/especificidade nos resultados. São positivos em cerca de 98% dos pacientes com Doença Celíaca que apresentam uma dieta contendo glúten. O mesmo teste é negativo em cerca de 95% das pessoas saudáveis sem Doença Celíaca (MAGLIONE et al., 2016).

Os anti-TTG demonstram uma maior sensibilidade, ao passo que os anti-EMA apresentam uma maior especificidade. Os anti-TTG IgA apresentam uma sensibilidade de 97%, já o anti-EMA possui a sensibilidade de 94%. A respeito da especificidade, o anti-EMA possui 100% e o anti-TTG 91% (VOLTA; VILLANACCI, 2011).

Por apresentarem uma maior especificidade os anticorpos anti-EMA IgA/IgE tem como função principal confirmar o resultado positivo obtido a partir do anti-TTG. Porém, mesmo possuindo alta especificidade, cerca de 5-10% dos pacientes com DC não apresentam o anti-EMA positivo. Os anticorpos anti-gliadina (AGA) IgA e/ou IgG detectam se há deficiência seletiva de IgA, condição que pode estar relacionada com o resultado negativo dos testes TTG-IgA ou EMA-IgA (BRASIL, 2015).

#### **3.4.2.1. Anti-transglutaminase tecidual (Anti-TTG)**

O anti-TTG é o anticorpo contra a transglutaminase tecidual (como já relatado é a enzima responsável pela desaminação da gliadina na mucosa intestinal) (SILVA; FURLANETTO, 2010). Como já apresentado, essa enzima possui um papel importante na estimulação da resposta imune contra o glúten (MUBARAK et al., 2012).

Esse teste é altamente sensível e específico para DC e está relacionado diretamente com o grau de atrofia das vilosidades intestinais (VIVES-PI et al., 2013). Estudos demonstraram a associação consistente de resultados elevados de anti-TTG IgA e achados característicos à biópsia (LIU et al., 2014).

O anti-TTG, isoladamente, é o teste sorológico mais eficiente para a constatação da DC. Podendo ser feito com uma amostra de sangue retirada do dedo. Além disso, recentemente foi demonstrado que TTG-Abs RIA pode ser detectado na saliva humana, isso facilita a realização do teste e o diagnóstico da doença, principalmente em crianças, pois evita a coleta de sangue. A pesquisa do anti-TTG IgA tem alta sensibilidade para o diagnóstico de DC e para o acompanhamento de pacientes (BONAMICO et al., 2008).

### **3.4.2.2. *Anti-endomísio (Anti-EMA)***

Anticorpos EMA se ligam ao endomísio, o tecido conjuntivo que recobre o músculo liso. É um teste feito por imunofluorescência indireta (ROSTOM; MURRAY; KAGNOFF, 2006). Apresenta alta especificidade para o diagnóstico sorológico da DC, sua precisão é equivalente à da anti-TTG (VOLTA-U et al., 1995). Entretanto, é mais oneroso do que a anti-TTG, além de que, para sua realização há necessidade da utilização de equipamentos específicos (microscópio de fluorescência) e de profissionais treinados para a leitura das lâminas (HILL, 2006).

### **3.4.2.3. *Anti-gliadina (AGA)***

A gliadina foi primeiro antígeno associado à doença celíaca (DC). Como relatado na DC os peptídeos da gliadina, que atravessam a barreira da mucosa, são desaminados pela transglutaminase tecidual, o que os torna mais imunogênicos (RUBIO-TAPIA et al., 2013).

Em um paciente celíaco não tratado os resultados do teste apresentam-se elevados, no entanto o teste não apresenta uma boa sensibilidade e especificidade (GREEN; CELLIER, 2007). Por esse motivo e por ter uma melhor performance, o teste da antigliadina desaminada (anti-DPG) substituiu o uso da AGA para auxiliar o diagnóstico de DC nos últimos anos (BÜRGIN-WOLFF; MAURO; FARUK, 2013). Os níveis séricos dos anticorpos antigliadina desaminada de modo geral são superiores aos dos anticorpos de gliadina tradicionais, o que comprova a importância da desaminação da gliadina na evolução da DC (AGARDH, 2007).

### **3.4.2.4. *Deficiência Seletiva de IgA***

A deficiência de IgA é uma imunodeficiência humana e é 10-15 vezes mais comum em pacientes com DC (Aproximadamente 3% deles). Essa condição pode levar a resultados falso-negativos nos testes sorológicos relatados acima (Anti-TTG IgA, anti-EMA e AGA IgA) (CATALDO et al., 1998). Nos pacientes com essa imunodeficiência, tanto o TTG IgG quanto o EMA IgG, pode ser realizado. Porém, testes baseados em IgG têm menor sensibilidade e especificidade quando comparados aos IgA (AGA, 2006).

Se a suspeita de DC for alta, mas os testes continuarem com resultados negativos, recomenda-se realizar a tipagem para HLA, se os resultados forem positivos, deve-se realizar biópsia duodenal; ou realizar diretamente a biópsia (PRESUTTI et al., 2007).

### **3.4.3. *Biópsia Endoscópica***

Para o diagnóstico da DC ser confirmado é necessário que uma amostra de tecido seja coletada através da endoscopia. O exame histopatológico da mucosa do intestino constata

manifestações características da doença, como alterações nas vilosidades intestinais causadas pela ingestão do glúten (CAPPELLO; MORREALE; LICATA, 2016).

O exame endoscópico possibilita a aquisição de amostras de locais suspeitos e ainda permite a exploração de outros sítios do trato gastrointestinal. É recomendado a obtenção da amostra de cinco fragmentos: um do bulbo duodenal (parte superior do duodeno) e pelo menos mais quatro fragmentos da segunda porção do duodeno (HUSBY et al., 2012). As amostras deverão ser posicionadas em filtros de acetato de celulose e como corante são utilizados a hematoxilina e eosina. A associação com Alcian Blue-PAS é uma possibilidade e permite o acesso a todos os elementos morfológicos que são necessários para o diagnóstico (VILLANACCI et al., 2011). O Alcian Blue-PAS é um corante que é amplamente utilizado na detecção de muco substâncias em tecidos (JOHANNES; KLESSEN, 1984).

Na patologia em questão ocorre, como sinais característicos da doença, a atrofia das vilosidades intestinais e, correlacionado a isso, a infiltração de linfócitos na mucosa. Essas características variam de acordo com a intensidade. As lesões intestinais são classificadas de acordo com sua severidade sendo subdividida em categorias diagnósticas, seguindo a classificação de Marsh: tipo 1: lesão infiltrativa, apresenta vilosidades normais e aumento do número de linfócitos T intraepiteliais (LIE, mais de 25-30 por 100 células epiteliais); tipo 2: lesão hiperplásica, que se diferencia da lesão tipo 1 pelo aspecto regenerativo dos componentes glandulares constatando a hiperplasia, além do número de mitoses aumentadas; tipo 3: lesão destrutiva, sendo descrita pelo aumento do número de linfócitos intraepiteliais intestinais e, além disso, variáveis graus de atrofia das vilosidades associada à hiperplasia das criptas glandulares e redução da altura da superfície dos enterócitos, com bordas irregulares e, em alguns casos, vacúolos citoplasmáticos (VILLANACCI et al., 2011).

A classificação de Marsh foi modificada em 1999 por Oberhuber e colaboradores. A partir dessa modificação o grau de atrofia, que até então era classificado unicamente como tipo 3, foi subdividido em: 3a - atrofia leve ou parcial das vilosidades; 3b - atrofia moderada ou parcial das vilosidades e 3c - atrofia total das vilosidades. Os LEIs encontram-se aumentados nas 3 formas descritas (Quadro 2) (Figura 6) (WALKER; TALLEY, 2011).

O profissional responsável, ao analisar as amostras, deve ter familiaridade com as características das alterações referentes a DC; devendo se atentar a descrever se a infiltração linfocitária está presente, além de informar sobre o padrão das criptas e a atrofia das vilosidades (SILVA; FURLANETTO, 2010).

Mesmo com o desenvolvimento dos testes sorológicos, com altos níveis de especificidade e sensibilidade, a análise histológica é de extrema importância. Em conjunto, esses exames são



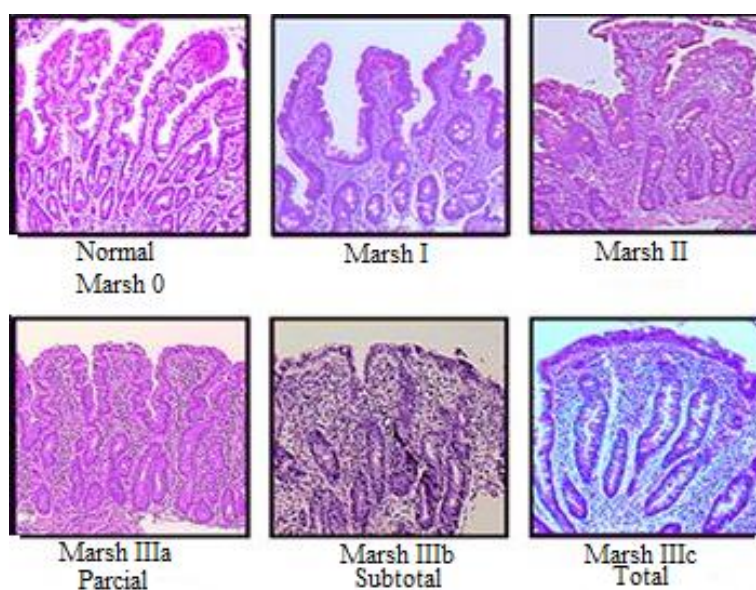
considerados como padrão-ouro para o diagnóstico de DC. Para a confirmação da patologia, a biópsia precisa ser realizada nos seguintes casos: sorologia positiva e suspeita clínica; pacientes de risco com sorologia positiva identificados pela busca ativa; manifestação clínica forte mesmo com os resultados negativos da sorologia (HUSBY et al., 2012; SANTOS; MACHADO; SILVA, 2012).

**Quadro 2:** Classificação de Marsh-Oberhuber.

Tipo	Características	
Tipo 0	Mucosa normal	
Tipo I	Aumento do número de LEIs	
Tipo II	Hiperplasia das criptas e aumento do número de LEIs	
Tipo III	Atrofia das vilosidades (Para além das características do tipo II)	III a - Parcial
		III b - Subtotal
		III c - Total

Fonte: HARRIS et al., 2012.

**Figura 6:** Histologia apresentando os graus de dano à mucosa intestinal em pacientes com DC.



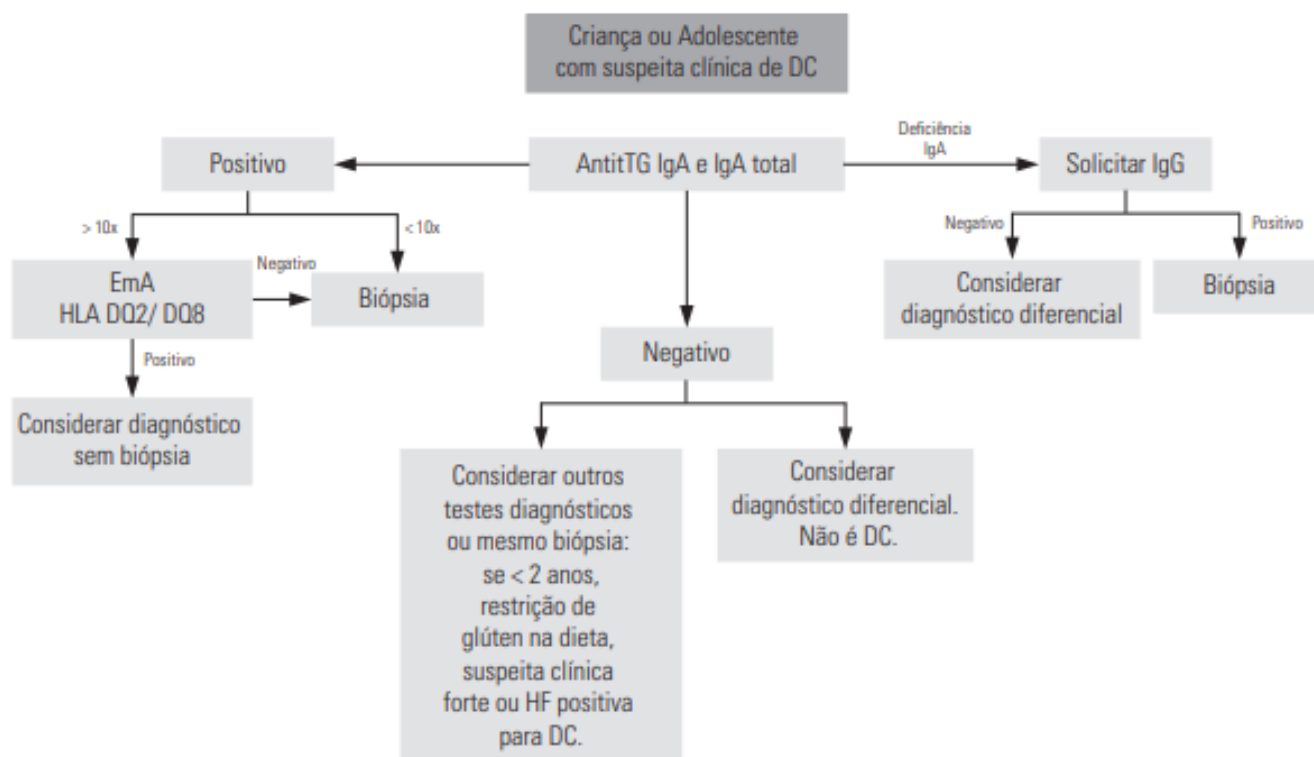
Fonte: FASANO; CATASSI, 2001.

De acordo com a ESPGAN a biópsia pode não ser necessária em casos em que a sorologia para os anticorpos anti-TTG da classe IgA tiverem resultados superiores a 10 vezes o valor de referência. A tipagem HLA é recomendada para reforçar o diagnóstico quando ainda não foi realizada a biópsia (HUSBY et al, 2012). Em casos de dermatite herpetiforme a biópsia endoscópica também poderá ser dispensada caso o diagnóstico seja baseado na detecção de depósitos granulares de IgA na derme pela imunofluorescência. Pois, nesse caso há danos no intestino relacionados ao glúten e a dieta sem glúten melhora o quadro dermatológico (VILLANACCI et al., 2011). Essas recomendações permitem a redução de 20-30% da necessidade de biópsias endoscópicas (KNEEPKENS; VON BLOMBERG, 2012).

#### 3.4.4. Fluxogramas para diagnóstico da DC

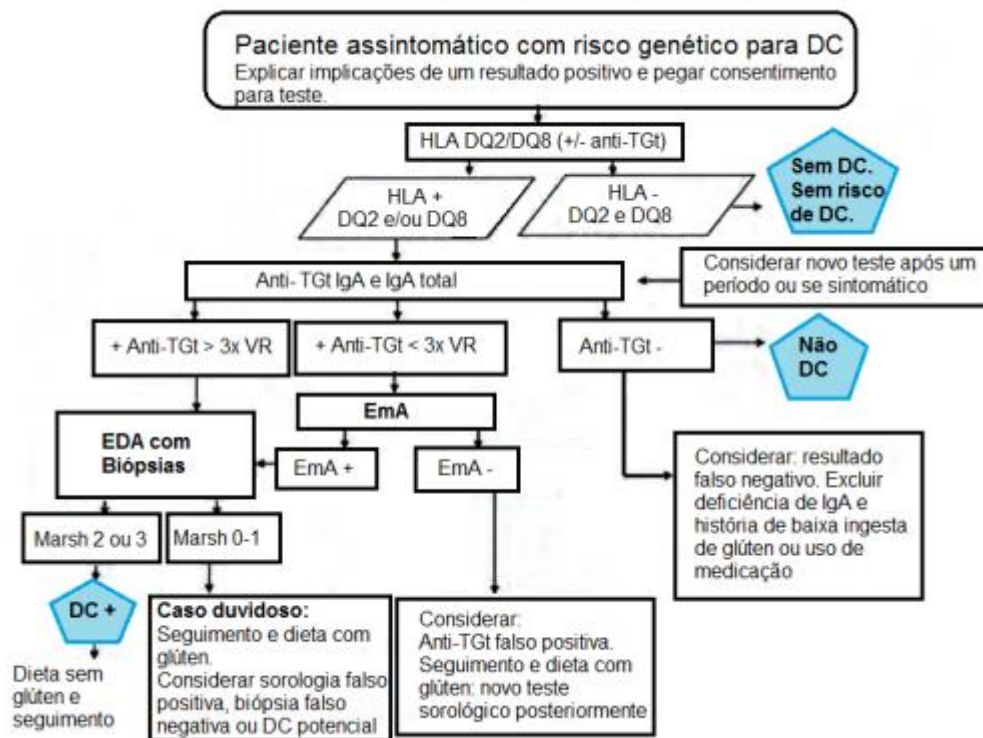
A ESPGAN recomenda que dois grupos de pacientes sejam investigados para que o diagnóstico DC seja realizado. O primeiro grupo seria aqueles pacientes com sinais ou sintomas não explicados por outra causa, que apresentam a forma clássica da DC. Já o segundo grupo seriam aqueles pacientes assintomáticos (figuras 7 e 8) (HUSBY et al., 2012).

**Figura 7:** Fluxograma para diagnóstico da DC em casos que apresente a forma clássica da doença.



Fonte: LIU et al., 2014.

**Figura 8:** Fluxograma para diagnóstico da DC em casos que apresente a forma assintomática da doença.



Fonte: HUSBY et al., 2012.

### 3.5. Tratamento

Como já mencionado a DC é a intolerância à ingestão de glúten em indivíduos que possuem uma predisposição genética. Diante disso, o único tratamento para pacientes celíacos é a adesão de uma dieta isenta de glúten (DIG) (HAINES; ANDERSON; GIBSON, 2008). Como tratamento, a privação da ingestão do glúten na alimentação deve ser feita para o resto da vida, essa atitude pode gerar drásticas mudanças no hábito alimentar do paciente. Em contrapartida, o benefício para a melhora dos sintomas é enorme. Sem o glúten na dieta ocorre a regressão dos sintomas, o restabelecimento do intestino (normalização dos resultados da biópsia intestinal) e redução das complicações associadas à doença (THEETHIRA; DENNIS, 2015). Além disso, ao se abster da ingestão do glúten a concentração de anti-DGP diminui, o mesmo acontece com os anti-TTG e anti-EMA (LEFFLER et al., 2007).

Após o diagnóstico positivo o acompanhamento com o nutricionista é imprescindível. Isso possibilita a adequação da dieta e a elucidação das possibilidades para substituições alimentares (RUBIO-TAPIA et al., 2013). O paciente precisa ter um acompanhamento quanto às carências nutricionais que podem estar associadas a DC, a análise de cereais utilizados em alimentos

livres de glúten indica que eles podem conter menos fibra, ferro, tiamina, niacina, folato e riboflavina, tendo em vista que muitas farinhas tradicionais, que contêm glúten, são enriquecidas com essas substâncias (PELLEGRINI; AGOSTONI, 2015). Por isso, os indivíduos com DC clássica evidenciam risco alto de deficiência de ferro, zinco, folato e vitaminas (A, E, D e K) portanto, a reposição desses elementos pode-se fazer necessária (BARKER; LIU, 2008). Em pacientes pediátricos é necessário atentar-se ao acompanhamento do desenvolvimento e do crescimento (RUBIO-TAPIA et al., 2013).

### 3.6. Rotulagem de alimentos

A Lei 10.674, de 16 de maio de 2003, obriga que os fabricantes de produtos alimentícios informem, no rótulo, a presença do glúten. Variados produtos industrializados dispõem de glúten na sua composição, na forma de conservantes e espessantes, por essa razão orientar os pacientes e/ou responsáveis sobre a importância da atenção a todos os rótulos antes de consumir produtos é crucial (RUBIO-TABIA et al, 2013).

A produção de alimentos sem glúten cresceu nos últimos anos, isso permitiu uma maior diversidade desses produtos e proporcionou maior facilidade ao acesso a eles (GREEN; LEBWOHL; GREYWOODE, 2015). Com isso, uma grande variedade de produtos com as inscrições em suas embalagens: “sem glúten”, “gluten free” ou “não contém glúten” começaram a fazer parte das prateleiras de diversos supermercados (figuras 9 e 10) (OLIVEIRA, 2015).

Caso o paciente continue se alimentando com produtos que contêm glúten, terá maior risco para o desenvolvimento de complicações mais severas como adenocarcinoma intestinal e linfoma de células T associado à enteropatia (ADMOU et al., 2012). Nos dias de hoje, pesquisas estão sendo realizadas a respeito de possíveis medicamentos e a produção de trigo modificado geneticamente está sendo estudada. Porém, a dieta sem glúten ainda é o único meio, de fato comprovado, para que o tratamento da DC seja eficaz (SZAFLARSKA-POPIAWSKA, 2015).

**Figura 9:** Referência a ausência do glúten na embalagem.



Fonte: própria da autora.

**Figura 10:** Referência a presença do glúten na embalagem.



Fonte: própria da autora.

#### 4. Considerações finais

A doença celíaca é uma patologia de origem autoimune. Fatores genéticos, bioquímicos e imunológicos influenciam na sua fisiopatologia. Em pacientes celíacos o glúten (proteína presente em cereais obtida através da dieta) ativa mecanismos inflamatórios e imunológicos que acarretam lesões no epitélio do intestino causando a atrofia das vilosidades intestinais. O intestino dos pacientes apresenta um aspecto liso e com isso, diminui a absorção dos nutrientes surgindo assim os sintomas característicos da doença como diarreia crônica, o déficit do crescimento, vômitos, dor, distensão abdominal, palidez e sintomas associados a carências nutricionais.

O diagnóstico da doença celíaca é extremamente importante. A análise histológica realizada por meio de biópsia endoscópica, em conjunto com os testes sorológicos, é considerada como padrão-ouro para a identificação da doença. Os avanços dos testes sorológicos permitiram a detecção de formas não clássicas da doença. Isso gerou benefícios para a vida do paciente, tendo em vista que, se não tratada, podem ocorrer severas complicações como adenocarcinoma intestinal e linfoma associado a enteropatia.

Mesmo com a pesquisa de medicamentos e a produção de trigo modificado geneticamente a dieta livre de glúten ainda é o único tratamento eficaz comprovado. Quando o paciente se abstém da ingestão da proteína ocorre a regressão dos sintomas e reduz as complicações relacionadas a doença. Assim o paciente alcança maior qualidade de vida.

Para garantir o tratamento correto, todos os alimentos que serão consumidos por celíacos precisam de atenção. A presença do glúten em sua composição precisa ser conhecida. Por esse motivo a rotulagem dos alimentos foi uma medida imprescindível. Por meio dela foi possível que portadores da DC tivessem como decidir de forma mais fácil e clara sobre o consumo ou não de determinados alimentos. E assim realizar o tratamento de forma efetiva.

## REFERÊNCIAS

- ADMOU, B. et al. Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing. **Gastroenterology research and practice**. Cairo, v. 2012, n. 637187. jul. 2012  
Doi: 10.1155 / 2012/637187.
- AGA INSTITUTE. Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 131, n. 6, p.1977-1980, dec. 2006.  
Doi: 10.1053 / j.gastro.2006.10.003.
- AGARDH, D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia v. 5, n. 11, p. 1276-1281, nov. 2007.  
Doi: 10.1016 / j.cgh.2007.05.024.
- ALAEDINI, A.; GREEN, P. H. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. **Annals of internal medicine**. Philadelphia, v. 142, n. 4, p. 289-98, feb. 2005  
Doi: 10.7326 / 0003-4819-142-4-200502150-00011
- ANDERSON, R. P. et al. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. **Nature Medicine**, New York, v. 6, n. 3, pp. 337-342, mar. 2000.  
Doi: 10.1038 / 73200.
- AURICCHIO, S.; TRONCONE, R. History of coeliac disease. **European Journal of Pediatrics**, Berlin, v. 155, n. 6, p.427–428, jun. 1996.  
Doi: <https://doi.org/10.1007/BF01955175>.
- AZIZ, I.; BRANCHI, F.; SANDERS, D. S. The rise and fall of gluten!, **Proceedings Of The Nutrition Society**, London, v. 74, n. 3, p. 221-226, feb. 2015.  
Doi: 10.1017 / S0029665115000038.
- BAI, J. C. et al. World gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York v. 47, n. 2, p. 121-126, feb. 2013.  
Doi: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83.
- BALAKIREVA A. V.; ZAMYATNIN A. A. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. **Nutrients**, Basel, v. 8, n. 10, p. 644, oct. 2016.  
Doi: 10.3390/nu8100644
- BARBIERI D. Doença celíaca. In: MARCONDES E. **Pediatria Básica**. 8 ed. v. 2. São Paulo: Sarvier, 1999, p. 1186-1191.
- BARKER, J. M.; LIU, E. Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Associated Autoimmune Conditions. **Advances in pediatrics**, New York, v. 55, n. 11, p. 349-365, sep. 2008.  
Doi: 10.1016 / j.yapd.2008.07.001.

BERGE-HENEGOUWEN, G. P.; MULDER, C. J. J. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. **Gut**, London, v. 34, n.11, p. 1473-1475, nov. 1993.

Doi: 10.1136 / gut.34.11.1473.

BIENVENU, F. et al. Early diagnosis of celiac disease in IgA deficient children: contribution of a point-of-care test. **BMC Gastroenterology**, Rhone-Alpes, v. 14, n. 186, p. 2-6, nov. 2014. Doi: 10.1186/1471-230X-14-186Qas.

BONAMICO, M. et al. Radioimmunological detection of anti-transglutaminase autoantibodies in human saliva: a useful test to monitor celiac disease follow-up. **Alimentary pharmacology & therapeutics**. Oxford, v. 28, n. 3, p. 364-370, aug. 2008.

Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03720.x> Acesso em: 9 out 2020.

BRASIL. **Lei 10.674, de 16 de maio de 2003**. Obriga a que os produtos alimentícios comercializados informem sobre a presença de glúten, como medida preventiva e de controle da doença celíaca. Brasília, 2003.

Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/2003/110.674.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/110.674.htm) Acesso em: 5 out 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/MS nº 1149**, Brasília, p. 1-8, nov. 2015.

Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/13/Portaria-SAS-MS---1149-de-11-de-novembro-de-2015.pdf> Acesso em: 11 out 2020.

BÜRGIN-WOLFF, A.; MAURO, B.; FARUK, H. Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: a retrospective analysis of combined antibody tests. **BMC gastroenterology**, London, v.13, n. 19, jan. 2013.

Doi: 10.1186 / 1471-230X-13-19.

CÂMARA, M. C. C., et al. A produção acadêmica sobre a rotulagem de alimentos no Brasil. **Revista Panamerica de Salud Pública**. Washington, v. 23, n. 1, p. 52–58, jan. 2008.

Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rpsp/2008.v23n1/52-58/pt/> Acesso em: 9 ago 2020.

CAPPELLO, M.; MORREALE, G. C.; LICATA, A. Elderly onset celiac disease: A narrative review. **Clinical medicine insights. Gastroenterology**, Auckland, v. 9, p. 41-49, jul. 2016.

Doi: 10.4137 / CGast.S38454.

CATALDO F. et al. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and “Club del Tenue” Working Groups on Coeliac Disease. **Gut**. London, v. 42, n. 3, p. 362-365, mar. 1998.

Doi: 10.1136 / gut.42.3.362.

CORDEIRO, A. M. et al. revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias**, Rio de Janeiro, v.34, n.6, p.428-431, out. 2007

Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rcbc/v34n6/11> Acesso em 01 ago 2020

DAMEN, G. M. et al. Catch-up growth in 60 children with celiac disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, New York, v. 19, n. 4, p. 394-400, nov. 1994.

Doi: 10.1097 / 00005176-199411000-00005.



DIETERICH, W. et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 115, n. 6, p. 1317-1321, dez. 1998.  
Doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70007-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70007-1) Acesso em: 15 out 2020.

FARRELL, R.J.; KELLY, C.P. Celiac Disease and Refractory Celiac Disease. FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L.S.; BRANDT, L.J. **Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**, 9th edition. Philadelphia: W B Saunders Co., 2010, p.1797-1820.

FASANO A.; CATASSI C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 120, n. 1, p. 636-651, feb. 2001.  
Doi: 10.1053 / gast.2001.22123.

FREEMAN, H.J. Endocrine manifestations in celiac disease. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 22, n. 38, p.8472-8479, oct. 2016.

Doi: 10.3748/wjg.v22.i38.8472 .

GREEN, P. H.; CELLIER, C. Celiac disease. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 357, n. 17, p. 1731-1743, out. 2007.  
Doi: 10.1056/NEJMra071600.

GREEN, P. H.; KRISHNAREDDY, S.; LEBWOHL, B. Clinical manifestations of celiac disease. **Digestive diseases**, Basel, v. 33, n. 2, p. 137-140, apr. 2015.  
Doi: 10.1159 / 000370204.

GREEN, P. H. R.; LEBWOHL, B.; GREYWOODE, R. Celiac disease. **The Journal of allergy and clinical immunology**, St Louis, v.135, n. 5, p. 1099-1106, maio 2015.  
Doi: 10.1016 / j.jaci.2015.01.044.

GUJRAL, N.; FREEMAN, H. J.; THOMSON, A. B. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 18, n. 42, p. 6036-6059, nov. 2012.  
Doi: 10.3748 / wjg.v18.i42.6036.

HAINES, M. L.; ANDERSON, R. P.; GIBSON, P. R. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 28, n. 9,p. 1042-1066, nov. 2008  
Doi: 10.1111 / j.1365-2036.2008.03820.x.

HARRIS, L. A., et al. 2012. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic. **Gastrointestinal Endoscopy**, Denver, v. 76, n. 3, p. 625-640, sep. 2012.  
Doi: 10.1016 / j.gie.2012.04.473. acesso em:

HERVONEN, K. et al. Dermatitis herpetiformis refractory to gluten-free dietary treatment. **Acta dermato-venereologica**. Stockholm, v. 96, n. 1, p.82-86, jan. 2016.  
Doi: 10.2340 / 00015555-2184.

HILL, I. D. Management of celiac disease in childhood and adolescence: unique challenges and strategies. **Current Treatment Options in Gastroenterology**, Philadelphia, v. 9, n. 5, p 399-408, sep. 2006.  
Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02738529> Acesso em: 11 out. 2020.



HUSBY, S. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**. New York, v. 54, n. 1, p. 136-160, jan. 2012  
Doi: 10.1097 / MPG.0b013e31821a23d0.

JOHANNES, M.; KLESSEN, C. Alcianblue/PAS ou PAS/ alcianblu? **Histochemistry**, Baltimore, n.80, p. 129-132, mar. 1984.  
Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00679985> Acesso em: 11 out 2020.

KHATIB M., et al. Presenting pattern of pediatric celiac disease. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**. New York, v. 62, n. 1, p. 60-63, jan 2016.  
Doi: 10.1097 / MPG.0000000000000887.

KNEEPKENS, C. M., VON BLOMBERG, B. M. Clinical practice: coeliac disease. **European journal of pediatrics**, Berlin v. 171, n. 7, p.1011-1021, jul. 2012.  
Doi: 10.1007 / s00431-012-1714-8.

LEBWOHL, B.; LUDVIGSSON, J. F.; GREEN, P. H. R. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. **British Medical Journal**, London, v. 351, p. h 4347, out. 2015.  
Doi: 10.1136/bmj.h4347.

LEFFLER, D. A., et al. A prospective comparative study of five measures of glutenfree diet adherence in adults with coeliac disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, New Jersey, v. 26, n. 9, p. 1227-1235, aug. 2007.  
Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03501.x> Acesso em: 12 out 2020.

LIDUMS I. et al. Capsule endoscopy: A valuable tool in the follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet. **Clinical and translational gastroenterology**. New York, v. 2, n. 8, p.1-5, ago. 2011.  
Doi:10.1038/ctg.2011.3.

LIU, S. M. et al. Doença celíaca, **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 24, Supl 2: S38-S45, jan. 2014.  
Disponível em: <http://www.rmmg.org/exportar-pdf/622/v24s2a06.pdf>. Acesso em: 24 out. 2020.

MAGLIONE, M. A. Diagnosis of Celiac Disease, **Agency for Healthcare Research and Quality (US)**, Rockville, v. 15, n. 16, jan. 2016.  
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344454/> Acesso em: 15 out 2020.

MARSH, M. N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). **Gastroenterology**, Baltimore, v. 102, n. 1, p. 330-354, jan. 1992.  
Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(92\)91819-P/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(92)91819-P/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F) Acesso em: 15 ago 2020.

MCCARTY, S.; SYED, F.; BAYAT, A. Role of the HLA System in the Pathogenesis of Dupuytren's Disease. **Hand**, New York, v. 5, n. 3, p. 241-250, sep. 2010.  
Doi: 10.1007 / s11552-009-9255-y .

MERESSE, B.; MALAMUT, G.; CERF-BENSUSSEN, N. Celiac Disease: An Immunological Jigsaw. **Immunity**, Cambridge, v. 36, p. 907-919, jun. 2012.

Doi: 10.1016 / s0016-5085 (98) 70007-1.

MESSIAS, J. A. Doença celíaca, **Adolescência e saúde**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 3, p. 53-56, set. 2006.

Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/adolescenciaesaude.com/pdf/v3n3a13.pdf>  
Acesso em: 9 ago 2020

MUBARAK, A. et al. Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: a prospective study. **World journal of gastroenterology**, Beijing, n.18, v.32, p.4399-403, Aug. 2012.

Doi: 10.3748 / wjg.v18.i32.4399.

MURCH S. Recent advances in celiac disease. **Indian Journal Pediatrics**. Índia, v. 83, n.12-13, p. 1428-1435, nov. 2016.

Doi: 10.1007 / s12098-016-2161-8 .

OLIVEIRA, A. P.P. **Doença celíaca em crianças e adolescentes: Apresentação clínica e mudanças ao longo do tempo**, 2015, 51 f, Monografia (especialização) apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015.

Disponível em: [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-A8SMC4/1/monografia\\_final.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-A8SMC4/1/monografia_final.pdf) Acesso em: 27 out 2020.

PEDRO, N. et al. Doença Celíaca – revisão de conceitos e novos desenvolvimentos. **Medicina Interna**, Lisboa, v.16, n. 1, p.62-68, jan. 2009.

Disponível em: <http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/1320/1/Doen%c3%a7a%20cel%c3%adaca.pdf> Acesso em: 15 out 2020.

PELLEGRINI, N.; AGOSTONI, C. Nutritional aspects of gluten-free products. **Journal of the science of food and agriculture**, London, v. 95, n. 12, p. 2380-2385, sep. 2015.

Doi: 10.1002 / jsfa.7101.

PEREIRA, A. A. V.; SILVA, B. S.; ERRANTE, P. R. Aspectos fisiopatológicos da doença celíaca. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**. São Paulo, v. 14, n. 34, p. 142-155, apr. 2017.

Disponível em: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/784/u2017v14n34e784>  
Acesso em: 7 ago 2020 .

POLLIPO, C. R. **Simpósio de capacitação na atenção a saúde das pessoas com ostomias intestinais e urinarias**, 2018

Disponível em: <https://saude.sc.gov.br/index.php/informacoes-gerais-documentos/media-e-alta-complexidade/servico-de-ostomizados/apresentacoes-capacitacao-2018/12964-anatomia-su-si/file> Acesso em:13 out 2020.

PRESUTTI, R. J. et al. Celiac disease. **American Academy of Family Physicians**, Kansas City, v. 76, n. 12, p. 1795-1802, dec. 2007.

Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2007/1215/p1795.html> Acesso em: 15 out 2020.

QUAGLIA, G.; NEVADO, M. **Ciencia y Tecnología de la Panificación**, 1ª Edição, Zaragoza: Acribia, 1991.

RODRIGUES, A. S. M. **A Doença Celíaca: etiopatogenia, diagnóstico, aspetos clínicos e tratamento**, 2013, 61 f, Tese (Mestrado) apresentado à Universidade Fernando Pessoa, cidade do Porto, 2013.

Disponível em:  
[https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4096/1/TESE\\_Ana%20Sofia%20Rodrigues.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4096/1/TESE_Ana%20Sofia%20Rodrigues.pdf) Acesso em: 15 out 2020

ROSTOM, A.; MURRAY, J. A.; KAGNOFF, M. F. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 131, n. 6, p. 1981-2002, dec. 2006.  
 Doi: 10.1053 / j.gastro.2006.10.004.

RUBIO-TAPIA, A. et al. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: diagnosis and management of celiac disease. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 108, n. 5, p. 656– 677, apr. 2013.  
 Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3706994/pdf/nihms477392.pdf> Acesso em: 4 ago 2020.

RUBIO-TAPIA, A.; MURRAY, J. A. Celiac disease. **Current Opinion in Gastroenterology**, London, v. 26, n. 2, p. 116-122, mar. 2010.  
 Doi: 10.1097 / MOG.0b013e3283365263.

SANTOS, D. R. D.; MACHADO, A. P. L.; SILVA, L. R. **Doença Celíaca**. In: Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT. Barueri-SP: Manole, 2012, p. 359-405.

SCHUPPAN, D.; JUNKER, I.; BARISANI, D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 137, n. 6, p. 1912-1933, dec. 2009.  
 Doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.008.

SDEPANIAN, V. L.; MORAIS, M. B.; NETO U. F. Doença celíaca: avaliação da obediência à dieta isenta de glúten e do conhecimento da doença pelos pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil (ACELBRA). **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 232-239, dez. 2001.  
 Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032001000400005> Acesso em: 16 out 2020.

SHAN, L. et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. **Science**. New York, v. 297, n.5590, p. 2275-2279, sep. 2002.  
 Doi: 10.1126 / science.1074129 .

SHANNAHAN S, LEFFLER DA. Diagnosis and updates in celiac disease. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**. Philadelphia, v. 27, n. 1, p.79-92, jan. 2017.  
 Doi: 10.1016 / j.giec.2016.08.011 .

SILVA, T. S. G.; FURLANETTO, T. W. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.56, n.1, p. 122-126, set. 2010.  
 Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000100027> Acesso em: 02 out 2020.

SILVESTER, J. A.; LEFFLER, D. A. Recent Advances in Celiac Disease from TTG to Gluten in Pee. **Clinical and Translational Gastroenterology**, New York, v. 6, n. 11, p. 1-2, nov. 2015.  
 Doi: 10.1038 / ctg.2015.53 Acesso em: 02 out 2020.

SZAFLARSKA-POPIAWSKA, A. Non-dietary methods in the treatment of celiac disease. **Przegląd gastroenterologiczny**, Poznań, v.1, n.10, p. 12-17, jan. 2015.

Doi: 10.5114 / pg.2014.47503

SZONDY, Z. et al. Transglutaminase 2 in human diseases. **BioMedicine**, Taipei, v. 7, n. 3, p. 1-13, set. 2017.

Doi: 10.1051 / bmdcn / 2017070315 .

THEETHIRA, T. G.; DENNIS, M. Celiac Disease and the Gluten-Free Diet: Consequences and Recommendations for Improvement. **Digestive diseases**, Basel, v. 33, n. 2, p. 175-182, apr. 2015.

Doi: 10.1159 / 000369504.

THOMPSON, C. M., et al. Assessment of the mode of action underlying development of rodent small intestinal tumors following oral exposure to hexavalent chromium and relevance to humans. **Critical Reviews in Toxicology**, Boca Raton, v. 43, n. 3, p. 244-274, mar. 2013.

Doi: 10.3109/10408444.2013.768596 .

TOMMASINI, A.; NOT, T.; VENTURA, A. Ages of celiac disease: From changing environment to improved diagnostics. **World journal of gastroenterology**, Beijing, v. 17, n.32, p. 3665-3371, aug. 2011.

Doi: 10.3748/wjg.v17.i32.3665.

VILLANACCI, V. et al. Coeliac disease: the histology report. **Società italiana di gastroenterologia**, Roma, v. 43, n. S385-395, mar. 2011

Doi: 10.1016 / S1590-8658 (11) 60594-X.

VIVES-PI, M. et al. Biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. **Journal of Clinical Gastroenterology**, New York v. 47, n. 4, p. 308-313, apr. 2013.

Doi: 10.1097 / MCG.0b013e31827874e3.

VOLTA, U. et al. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening. Save both money and monkeys. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 40, n. 9, p.1902-1905, sep. 1995.

Doi: 10.1007/BF02208653.

VOLTA, U.; TOVOLI, F.; CAIO, G. Clinical and immunological features of celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. **Expert review of gastroenterology and hepatology**, London, v. 5, n. 4, p. 479-487, aug. 2011.

Doi: 10.1586 / egh.11.38.

VOLTA, U.; VILLANACCI, V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. **Cellular & molecular immunology**, Beijing, v. 8, n. 2, p. 96-102, mar. 2011.

Doi: 10.1038 / cmi.2010.64.

WALKER, M. M.; TALLEY, N. J. Clinical value of duodenal biopsies – beyond the diagnosis of coeliac disease. **Pathology, Research and Practice**, Stuttgart, v. 207, n. 9, p. 538-544, sep. 2011.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2011.08.001> Acesso em: 16 out 2020.

WHITACKER, F. C. F. P. et al. Prevalência e aspectos clínicos da Associação de Diabetes Mellitus Tipo 1 e Doença Celíaca. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabologia**, Campinas, v.52, n.4, p.636-641, jun. 2008.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000400009> Acesso em: 16 out 2020.